

論文内容要旨

Suppressive Activity of Chondroitin Sulfate on Nitric Oxide (NO) Production by Synoviocytes from Knee Osteoarthritis In Vitro

(変形性膝関節症患者由来関節滑膜細胞の一酸化窒素産生に及ぼすコンドロイチン硫酸の効果)

International Journal of Pharmaceutical Sciences Research. Vol.4
No.125 2017

専攻名 生理系生理学 (生体制学分野) 奥茂 敬恭

内容要旨 (1200 字以内)

背景：変形性膝関節症 (OA) は関節軟骨や関節構造の退行性変化の結果として発症する疾患である。我が国においては、有病者数は約 2500 万人、そのうち有症状者は約 800 万人と推定されており、また高齢者の要支援となる原因の第 1 位は関節疾患とされることから、OA の予防、治療法の確立は喫緊の課題と言える。初期 OA の治療戦略として、非ステロイド性消炎鎮痛薬などによる対症療法や、ヒアルロン酸の関節腔内注射、理学療法などが行われているが、グルコサミンやコンドロイチン硫酸 (CS) の経口摂取は、我が国においてはサプリメントとしての地位にとどまっている。これらのサプリメントの摂取が初期～中期の OA に対して有効だったとの報告が散見されるが、その作用機序は未だ解明されていない。OA の進行、増悪に活性酸素の一種である一酸化窒素 (NO) が関与しているとの報告もあり、我々はコンドロイチン硫酸が関節滑膜細胞における NO 産生に及ぼす効果を検討した。

方法：膝 OA 患者から採取し株化した線維芽細胞様滑膜細胞を使用した。1×10⁵個の細胞を 1.0, 5.0, 7.5, 10.0, 15.0 μg/ml の各種濃度に調整したコンドロイチン硫酸の存在下に 10.0ng/ml の IL-13 で刺激した。培養 48 時間目に上清を採取し、Griess 法によって NO 産生量を測定した。また、刺激 12 時間目と 24 時間目の細胞を対象に signal transducer and activator of transcription factor 6 (STAT6) の活性化と induced nitric oxide synthase (iNOS) mRNA 発現を測定した。

結果・考察：IL-13 依存性 NO 産生、STAT6 活性化、iNOS mRNA 発現量は 7.5μg/ml 以上の濃度のコンドロイチン硫酸によって抑制された。NO は生体内におけるホメオスタシスの維持に貢献しているが、炎症性刺激による

iNOS 依存性 NO は産生量が多く、タンパク質や脂質、リボ核酸の酸化を引き起こし、細胞のアポトーシスを惹起すると言われている。本研究で使った IL-13 は様々な作用を示すサイトカインであり、チロシンキナーゼ 2, janus キナーゼ 2 を活性化し、STAT6 活性化を介して iNOS 依存性 NO を産生させる。本研究の結果は、コンドロイチン硫酸が IL-13 依存性の STAT6 活性化と iNOS mRNA 発現を抑制した、ということをサポートするものだと言える。関節滑膜細胞からの NO 産生が抑制されると、軟骨細胞のアポトーシスを予防し、軟骨組織の修復機能を維持・活性化できると考える。本研究は、コンドロイチン硫酸が膝滑膜細胞の NO 産生を抑制し、OA 進行予防の一助となる可能性が示唆された。